FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

Année : 1970

N° 33

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

Diplôme d'Etat par

Alain SIMON

Né le 4 janvier 1942 à Caen (Calvados)

Externe des Hôpitaux de Caen

Présentée et soutenue publiquement le : 2 DEC. 1970

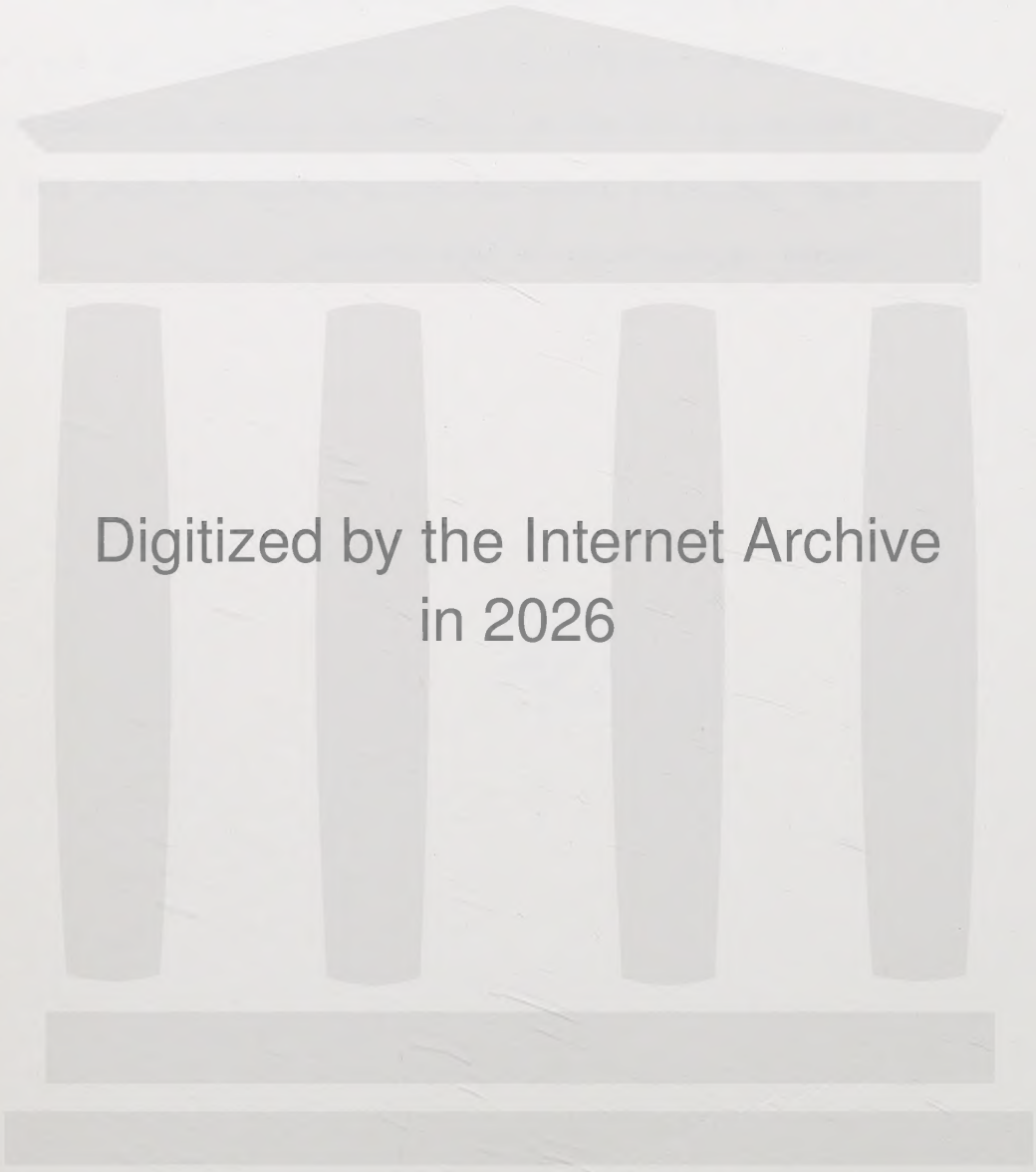
L'Histiocytose X Pulmonaire
A Propos d'une Observation

PRESIDENT : Mr le Doyen PORIN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Par délibération en date du 29 Mai 1969

la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542711_0023

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

PROFESSEURS

MM.	PORIN	Clinique médicale A
	BONNET	Clinique obstétricale
	GUIBE	Clinique chirurgicale A
	LACROIX	Clinique et patnologie chirurgicales B
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Semeiologie
	LE TALAER	Toxicologie
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	MARCY	Pharmacodynamie
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PIELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROBBA	Pharmacie chimique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS AGREGES

MM.	BRION	Psychiâtrie
	CATTAN	Médecine générale et thérapeutique
	DAVERNE	Electro-radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	EVRARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FESTY	Chimie biologique
	FOUCAULT	Médecine générale et médecine expérimentale
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
	GEORGES	Zoologie
	GUIHARD	Médecine générale
	IZARD	Histologie et embryologie
	KOCH	Matière médicale
	LEVY	Gynécologie et obstétrique
	LOYAU	Phumatologie
	MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
	MORIN	Neurologie
	PAYS	Chimie analytique
	PIN	Biochimie médicale
	POILPRE	Psychiâtrie
	ROQUES	Chimie organique
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	THERET	Histologie et embryologie
	VENEZIA	Pédiâtrie

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES AMIS

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Jacques PORIN

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a guidé et conseillé en nous faisant
bénéficier de ses vastes connaissances.
Qu'il veuille bien recevoir ici l'expression
du très grand respect que nous lui portons
depuis notre enfance et qu'il nous permette
de lui témoigner notre affectueuse admiration.

A Messieurs les Membres de notre Jury de Thèse.

A Monsieur le Professeur Jean OLIVIER

qui nous a ouvert à la médecine au cours de notre premier stage et nous a fait l'honneur de nous confier des responsabilités dans son service à la fin de nos études.
Nous garderons toujours le souvenir de sa bienveillante sagesse, de son profond sens clinique et de sa très grande humanité.
Qu'il nous permette de lui exprimer ici notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé A. DAVERNE

qui nous a accueilli dans son service avec patience et gentillesse.
Ses conseils nous ont été précieux et nous le prions de croire en notre respect et notre gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé G. LOYAU

en témoignage de notre respect.

L'HISTIOCYTOSE X PULMONAIRE

A PROPOS D'UN CAS

P L A N

I	INTRODUCTION
II	HISTORIQUE
III	OBSERVATION
IV	ETIOLOGIE
V	CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE
VI	EXAMEN CLINIQUE
VII	EXAMENS BIOLOGIQUES
VIII	BRONCHOSCOPIE ET BIOPSIE BRONCHIQUE
IX	REACTIONS CUTANEES TUBERCULINIQUES
X	EXAMEN RADIOGRAPHIQUE
XI	EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES
XII	EVOLUTION
XIII	COMPLICATIONS
XIV	FORMES CLINIQUES
XV	DIAGNOSTIC DE L'HISTIOCYTOSE X PULMONAIRE
XVI	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
XVII	PRONOSTIC
XVIII	TRAITEMENT
XIX	CONCLUSIONS
XX	BIBLIOGRAPHIE

- I - INTRODUCTION

L'histiocytose X est une maladie du système réticulo-endothélial, caractérisée par une prolifération histiocytaire non maligne de cause inconnue.

Dans cette rédiculopathie, l'atteinte pulmonaire est fréquente.

Elle peut être isolée et réalise ce que l'on appelait : granulome éosinophile du poumon dont le diagnostic n'est possible dans la plupart des cas que par la biopsie pulmonaire.

Elle est le plus souvent associée à d'autres localisations. Ces associations peuvent alors être évocatrices de l'histiocytose X, que ce soit une ou plusieurs lacunes osseuses, un diabète insipide, une otite chronique ou plus rarement des lésions endocriniennes, neurologiques ou cutanées.

Le pronostic est incertain tandis qu'une thérapeutique efficace, malgré l'apport récent des anti-métabolites n'a pu être démontrée.

L'anatomie pathologique pourraît, dans les prochaines années, donner la clef de cette maladie "d'actualité" tant sur le plan étiologique que sur le plan thérapeutique.

Après un rappel des étapes essentielles de l'histoire de l'histiocytose X, nous rapporterons une observation d'une forme pulmonaire chez un adulte, à l'occasion de laquelle nous rappellerons les différentes caractéristiques de cette maladie en nous aidant des publications les plus significatives.

- II - HISTORIQUE

C'est en I940 que Wallgren (1) puis Farben (2) en I941, et Mallory (3) en I942 suggèrent de réunir au sein d'une seule unité morbide les trois grandes formes décrites jusque là séparément :

-Maladie de Hand-Schuller Christian.

-Maladie de Letterer-Sive.

-Granulome éosinophile de l'os, ainsi que d'autres formes affectant un ou plusieurs organes.

En I944, la première description de localisation pulmonaire est faite par Engelbreth-Holm (4).

Les premières formes pulmonaires isolées sont décrites par Farinacci (5) en I951.

Lichtenstein (6) en I953 propose de réunir sous le nom d'histiocytose X toutes ces affections cliniquement disparates, mais unies par un aspect histologique commun : la prolifération réticulo-histiocytaire.

Cette unicité morbide est remarquablement confirmée en I965 à la suite des travaux de Monsieur Turiaf (7) et de Madame F. Basset (8), qui identifierent en microscopie électronique des structures incluses dans le cytoplasme des histiocytes rencontrés dans les granulomes lésionnels, quelle qu'en soit la localisation, et similaires à celles des cellules de Langerhans de la peau.

Ces travaux sont confirmés par Bouissou, et Coll (9), en I967, Tarnowski et Hasnimoto (I0) en I967, de Man (11) en I968 ; Miguères, Durroux, Jover, Bouissou et Moreau (12) en I969.

Le nombre de cas d'histiocytose pulmonaire publiés dans la littérature mondiale qui était de 5 en 1950, a maintenant dépassé 250.

- III - OBSERVATION

Monsieur CO... Jean-Marie, 22 ans, Instituteur est hospitalisé dans le Service du Pr PORIN, le 20/2/70, après s'être présenté à la consultation de pneumo-phtisiologie, se plaignant de dyspnée et de toux.

Histoire de la Maladie :

En Juin 1966, débutent les premières manifestations d'un diabète insipide. La polydypsie, d'abord nocturne, avait fait porter le diagnostic de potomanie mais l'intensité de la soif augmente très rapidement et la suppression des liquides entraîne une "souffrance indicible".

La diurèse dépasse bientôt 18 litres.

En Novembre 1966, lors d'une promenade à bicyclette, le malade ressent une violente douleur thoracique. Il est hospitalisé d'urgence à Toulon dans un état de grande détresse respiratoire dû à un pneumothorax spontané bilatéral.

Le malade est hospitalisé 4 mois pendant lesquels une symphyse de la plèvre droite est obtenue par talcage tandis qu'une pleurectomie gauche est pratiquée.

Durant cette même période la prise d'extraits hypophysaires corrige la soif et la polyurie, qui sont réduites respectivement à 4 litres et 3 litres par jour.

L'essai d'un sulfamide hypoglycémiant avait été un échec.

A la sortie de l'hôpital, le malade fait de la rééducation respiratoire pendant 9 mois, sans en tirer grand bénéfice : une dyspnée d'effort persiste l'empêchant notamment de poursuivre des activités sportives (cyclisme).

A partir de sa venue en Normandie, viennent se surajouter des épisodes bronchiteux avec toux expectorante ce qui motive la consultation du 20/2/1970.

En dehors de cette affection les antécédents médicaux du malade sont banaux ainsi que ses antécédents familiaux.

Cette histoire clinique associant un diabète insipide et une maladie pulmonaire est très évocatrice d'une maladie de système et le Pr PORRIN fait hospitaliser ce malade, suspectant fortement une histiocytose X.

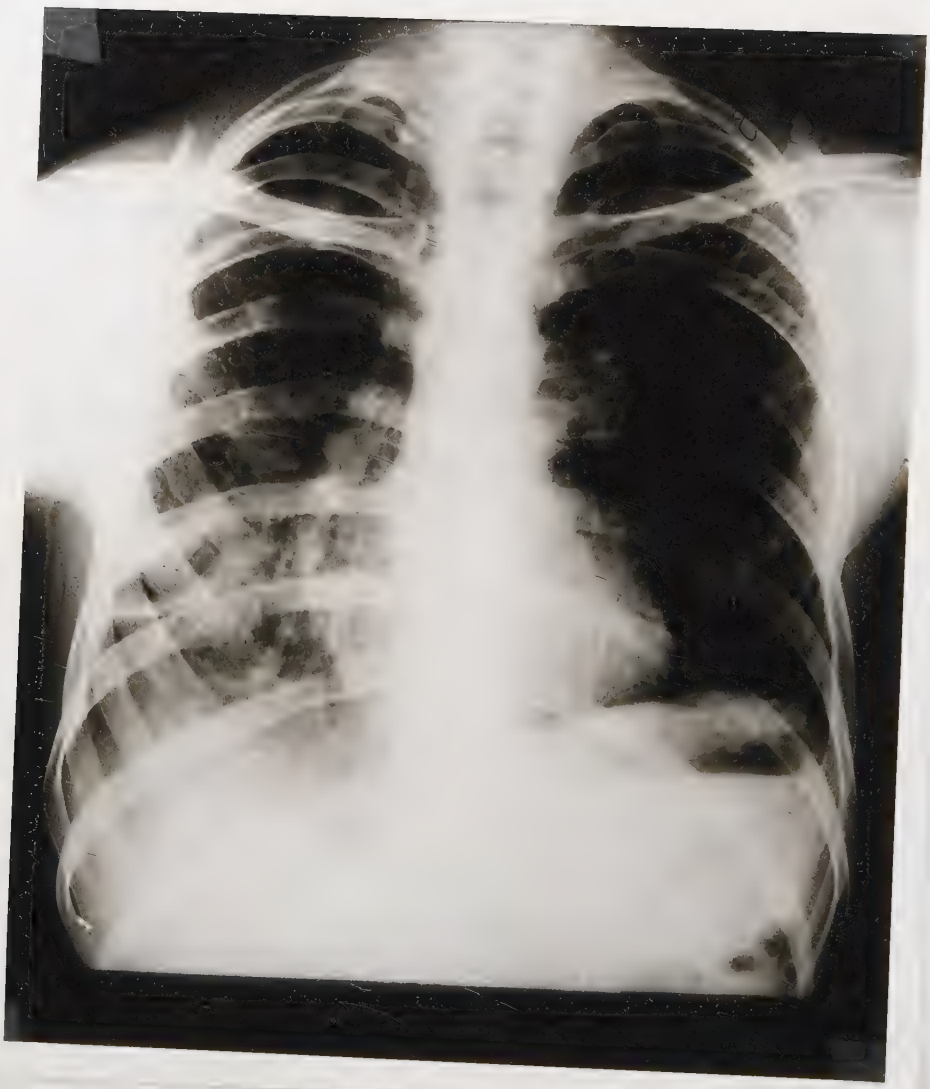
L'Examen Clinique :

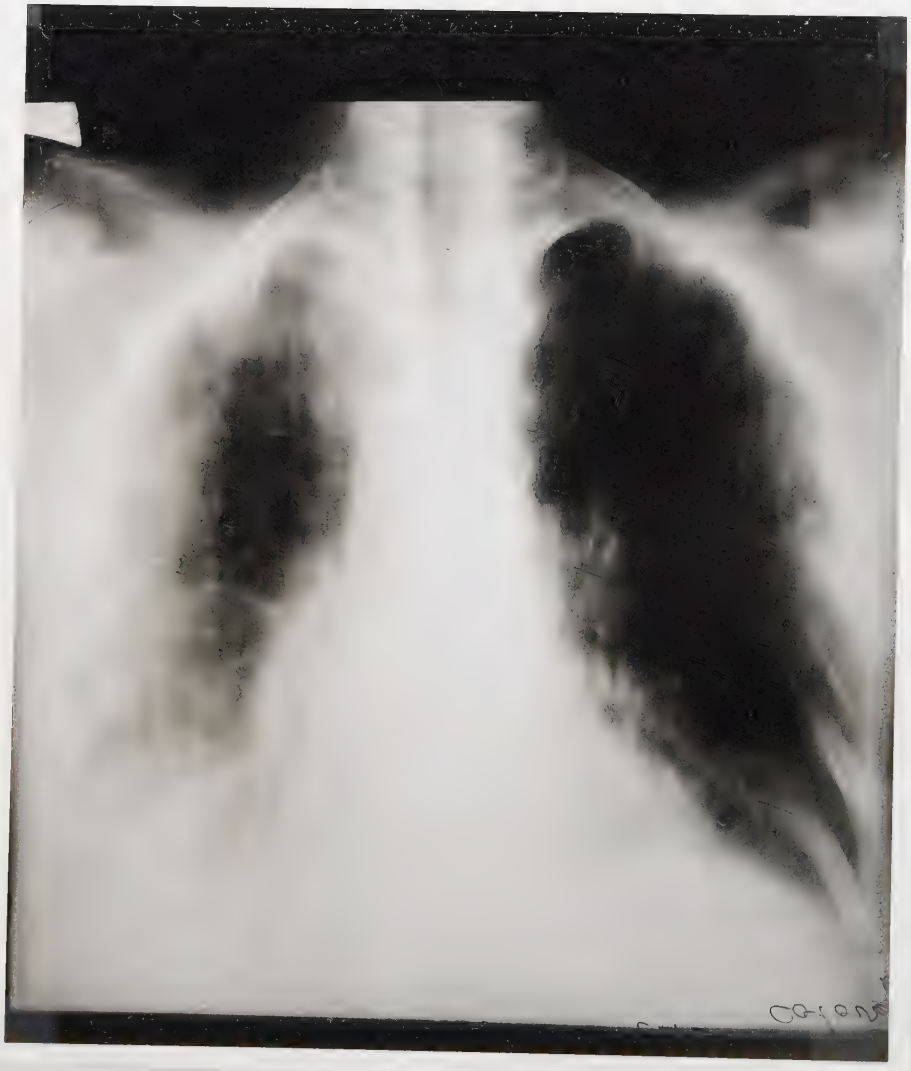
Il ne permet pas de noter d'anomalies significatives, le thorax est étroit ; l'ampliation est faible, quelques râles de bronchite sont perçus, à la base droite.

L'examen cardio-vasculaire est normal (pas de CFC). Il n'y a pas d'anomalies sur le plan digestif. L'examen neurologique est normal. Il n'y a pas d'hépato-spléno-mégalie, ni d'adénopathies significatives.

Les organes génitaux externes, la pilosité et les téguments sont normaux.

La diurèse varie de 2 litres à 2,5 litres, alors que les apports sont de 4,3 litres, le malade prenant deux prises journalières de post-hypophyse.





L'Examen radiologique :

Il montre une image, très évocatrice, de "poumon en rayon de miel".

Sur les clichés standard, ajoutées aux séquelles pleurales bilatérales apparaissent des images diffuses microkystiques, particulièrement nettes dans la région sous claviculaire gauche, et dans tout le champ pulmonaire droit. (Fig. 1).

Ces images sont précisées par des coupes tomographiques : (Fig. 2)

-A gauche, les images bulleuses fines, bien limitées, de diamètre voisinant entre 0,4 cm et 2 cm sont surtout sous-corticales.

-A droite, toute l'épaisseur du parenchyme est intéressée par le processus microkystique.

Les examens complémentaires usuels n'apportent guère de renseignements :

-Numération formule sanguine :

-5.I00.000 Rouges.

- 5.I00 Blancs.

-La formule montre 75 % de polynucléaires.

-La vitesse de sédimentation est normale : 7 à la première heure.

-La glycémie et l'urée sanguine sont normales, ainsi que l'inogramme et en particulier la calcémie.

-L'électrophorèse ne montre pas d'anomalies, la lipémie n'est pas augmentée.

-La densité urinaire est de I006.

-L'urée urinaire est à 7,20 g / 1000.

-Les chlorures à 4,9 g / 1000.

-Le Na est à 3,3 / 24 h.

-Le K est à 6,25 / 24 h.

-L'ECG est normal, l'examen opntalmologique et en particulier le champ visuel sont normaux.

-La cuti-réaction à la Tuberculine est positive.

-La recherche de BK est négative à l'examen direct et après cultures.

-Le myélogramme par ponction sternale est normal et l'étude des cellules en microscopie électronique ne montre pas d'anomalies.

-L'examen radiographique de tout le squelette est normal. Il n'y a pas d'anomalies de la selle turcique.

L'exploration fonctionnelle pulmonaire (Dr FABRE) pratiquée le 25/2/70 donne les résultats suivants :

-Ventilation au repos :

-Volume courant : 687 ml.

-Fréquence ventilatoire : 14/mn.

-Débit minute : 9625 ml/mn.

$$\text{-}\frac{\text{Ventilation alvéolaire par minute}}{\text{Débit minute}} = 49{,}4\ \%.$$

-Volumes pulmonaires au repos :

-Capacité vitale : 2060 ml.

-Volume courant : 390 ml.

-Volume de réserve expiratoire : 960 ml.

-Rapport $\frac{\text{Capacité Vitale sujet x 100}}{\text{Capacité Vitale Thoracique}}$ = 44,3 %.

-Volume expiratoire Maximum Seconde : 1160 ml/sec.

-Rapport $\frac{\text{VEMS x 100}}{\text{Capacité Vitale}}$ = 56,3 %.

-Ventilation Maximale : 42,9 l.

-Rapport $\frac{\text{Ventilation Maximale x 100}}{\text{Ventilation Maximale Théorique}}$ = 30,4 %.

-Réserve Ventilation : 27,2 %.

-Volume Résiduel : 1434 ml.

-Temps de Mixique : 180 Secondes.

-Capacité Totale : 3494 ml.

-Capacité Résiduelle fonctionnelle : 2394 ml.

-Capacité Résiduelle fonctionnelle : 68,5 %.
en pourcentage de la capacité totale.

-$\frac{\text{Volume Résiduel x 100}}{\text{Capacité Totale}}$ = 41 %.

Diffusion Alvéolo-Capillaire :

-D_{CO} : 12,51 ml.

-D_{CO} / m^2 : 8,23 ml.

-D_{CO} / V : 1,71 ml.

-D_{CO} Théorique : 21,8 ml.

Conclusions : Cet examen montre :

1) En spirographie :

A) Une altération très importante des volumes pulmonaires :

-1) La capacité pulmonaire totale et la capacité vitale sont effondrées.

-2) Le volume résiduel est augmenté. Le rapport $\frac{VR}{CT}$ est de 41 %, au lieu de 20 %.

-3) Le temps de mixique à 1'30 secondes traduisant la dilution du volume courant dans la capacité résiduelle fonctionnelle.

B) Une altération très importante des débits :

-1) Le VEMS est réduit à 1160 ml au lieu de 3810 ml. Le signe du trapping est observé lors de cette épreuve et confirme l'existence d'une sténose bronchique.

-2) Le rapport de Tiffeneau est à 56 % (Au lieu de 82 %).

2) Les échanges gazeux :

A) Ventilation alvéolaire :

-La ventilation alvéolaire est diminuée : le rapport $\frac{VA}{V}$ n'est qu'à 49 % (Au lieu de 60 %) ce qui traduit la perte d'une partie de la ventilation externe dans des espaces non fonctionnels.

B) Etude du capnigramme :

-L'étude du capnigramme extériorise des troubles de la distribution bronchique des gaz.

En effet, alors que chez le sujet sain, on observe un front raide de la courbure d'enregistrement et un angle capnigraphique voisin de 111°, ici au contraire, la courbe est étalée ce qui prouve que différentes zones pulmonaires se succèdent dans le rinçage de l'air de l'espace mort.

L'angle capnigraphique est très augmenté : 127°.

C) Diffusion alvéolocapillaire :

-La diffusion alvéolocapillaire est diminuée en valeur absolue (12 ml/mn/mm HG).

En résumé :

L'exploration de la fonction respiratoire montre que ce malade présente une insuffisance respiratoire de type restrictif et obstructif.

Les échanges gazeux sont tous altérés. La diminution de la diffusion alvéolaire est surtout observée en valeur absolue. Il semble qu'elle soit consécutive plus à une réduction de la surface des échanges (insuffisance restrictive) qu'à une altération qualitative de la perméabilité membrannaire. Le rapport DCO/V est sensiblement normal.

Le déficit ventilatoire est très important, de l'ordre de 69 %.

En Conclusion :

Devant cet ensemble de faits :

-Diabète insipide.

-Pneumothorax spontané.

-Aspect radiologique de poumon en rayon de miel.

-Résultats d'exploration fonctionnelle respiratoire.

Le diagnostic d'Histiocytose X est porté.

Nous n'avons pas pratiqué de biopsie pulmonaire en raison des risques importants de la thoracotomie chez ce malade très fatigué. Les éléments en notre possession nous ont paru en effet suffisant.

Le malade sort au bout de quelques jours et nous n'en n'avons plus de nouvelles.

- IV - ETIOLOGIE

Fréquence :

Les observations plus nombreuses apparues ces dernières années ne semblent pas dues à une augmentation de fréquence de la maladie, mais à une meilleure connaissance.

En tout état de cause l'histiocytose X pulmonaire est une affection rare.

Sexe :

Tous les auteurs s'accordent à souligner la nette prédilection masculine :

-90 % dans une série de 54 cas en 1962. (13)

-81,4 % en 1967 dans une série de 129 cas (Pernod) (14)

-72,6 % en 1969 dans une série de 15 cas (Turiaf) (15)

Age :

L'histiocytose X pulmonaire chronique est une maladie de l'adulte jeune.

L'âge moyen se situe dans toutes les séries aux alentours de 25 ans.

L'affection peut néanmoins s'observer après 50 ans (4 cas sur 19 dans une série de Pernod).

J.G. Clerc rapporte même une observation d'histiocytose X pulmonaire chez un homme de 61 ans.

L'âge inférieur est de 15 ans, dans la série de 54 cas qu'il a colligés.

Il est de 20 ans dans la série de Turiaf.

Notre malade avait 18 ans lors de sa première hospitalisation pour pneumothorax.

Choffel (16) a décrit une forme chronique chez un malade de 16 ans.

Race :

Bien que la plupart des observations concernent des malades de la race blanche, l'histiocytose X ne semble pas limitée racialement. C'est ainsi que l'on connaît 5 cas d'histiocytose X chez le Noir (Thompson (17), Dunmore (18).

Les auteurs s'accordent à ne pas reconnaître de prédisposition familiale.

L'étiologie proprement dite de l'histiocytose X reste toujours inconnue. On ne sait pas encore interpréter les structures cytoplasmiques découvertes par Monsieur Turiaf et Madame Basset ; inclusions virales, produits de sécrétions, le mystère reste entier.

- V - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTES

Une découverte fortuite lors d'un examen radiographique systématique du poumon, chez un individu en bonne santé apparente, n'est pas rare : cette éventualité représente environ 25 % des cas de la littérature.

Burrows (19) rapporte qu'un homme de 44 ans fut trouvé porteur d'images réticulo-nodulaires bilatérales, sans la moindre expression fonctionnelle alors qu'un cliché antérieur de seulement trois mois était normal.

Le plus souvent, des manifestations fonctionnelles respiratoires et une altération de l'état général amènent le malade à consulter.

Les troubles respiratoires sont banaux, souvent modérés, mais rebelles :

-La toux est sèche, parfois expectorante.

-Des douleurs thoraciques ne sont pas rares, très variables d'un individu à l'autre dans leur siège et leur intensité.

-Une dyspnée d'effort peut exister.

-Parfois même une cyanose discrète.

-Les hémoptysies sont exceptionnelles.

Ces signes fonctionnels peuvent être associés entre eux, accompagnés d'une altération de l'état général, état fébrile et surtout perte de poids et asthénie.

Ces signes se rencontrent dans 33 % des 129 cas colligés par Pernod et dans IO cas sur les Quinze réunis par Turiaf.

Un accident vient parfois révéler l'affection ou orienter le diagnostic :

-C'est essentiellement un pneumothorax spontané de la grande cavité, total ou partiel, parfois même bilatéral. Cette éventualité fréquente est évaluée à 24 % par Pernod, 25 % par Bariety (20) et Turiaf.

-Une dernière éventualité enfin : l'atteinte pulmonaire est découverte lors de l'examen radiologique systématique complet d'un malade porteur d'une autre localisation de l'histiocytose X en évolution ou guérie et surveillée ; celà peut être :

-Un granulome osseux :

-4 fois sur 15 cas pour Turiaf.

-2 fois sur 9 pour Pernod.

-9 fois sur les 36 cas de la série d'Enriquez (21).

-Un diabète insipide plus rare :

-1 cas sur les 19 colligés par Pernod.

-2 cas sur les 15 de Turiaf.

-Plus rarement encore une localisation cutanée comme dans le cas de Frédour (22) associant granulome péri-anal et granulome pulmonaire.

Le temps de latence séparant les premières manifestations de l'apparition de lésions pulmonaires est très variable, parfois nul dans cette observation où un cliché pulmonaire fit partie du bilan préopératoire d'un granulome péri-anal dont l'aspect macroscopique était celui

d'un cancer ; parfois très long atteignant IO ans après l'apparition d'un diabète insipide d'ailleurs guéri (Turiaf).

- VI - EXAMEN CLINIQUE

En dehors des complications, l'examen clinique ne donne pas de renseignements positifs.

Il n'y a en particulier ni hipociatisme digital, bien que Lewis (23) en signale deux cas et Hoffman (24) un, ni sténopathies significatives, ni modifications des téguments.

Le foie et la rate sont de volume normal.

L'auscultation pulmonaire est normale, on ne retrouve ni râles crépitants fins, ni râles sous crépitants en dehors de complications.

L'examen neurologique est normal ainsi que les examens plus spécialisés, ORL ou ophtalmologique.

- VI - EXAMENS BIOLOGIQUES

Les examens biologiques pratiqués à la recherche de désordres humoraux n'apportent guère d'éléments au diagnostic si ce n'est par leur négativité permettant d'éliminer ainsi d'autres affections d'aspect radiologique voisin.

La numération formule sanguine est le plus souvent normale.

On ne connaît qu'un seul cas mondial d'anémie mortelle avec thrombocytopénie (Enriquez).

Turiaf cite un cas avec anémie modérée.

Dans 20 % des cas environ on a pu constater une hyperleucocytose avec polynucléose.

Plus rarement enfin une éosinophilie est rapportée presque toujours inférieure à 5 %.

La vitesse de sédimentation est peu modifiée. La plupart des auteurs s'accordent à la trouver accélérée dans 8 % des cas.

Dosages biochimiques :

La protidémie est normale ainsi que la lipémie.

L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse ne sont pratiquement pas modifiées. Certains signalent une rare augmentation des alpha 2 globulines (Turiaf, Bariety).

La calcémie est normale même dans les formes associées à un granulome osseux.

- VIII - BRONCHOSCOPIE ET BIOPSIE BRONCHIQUE

L'aspect macroscopique de la muqueuse bronchique est normal.

L'examen histologique des fragments de muqueuse prélevés par biopsie ou des sécrétions recueillies par broncho-aspiration n'a jamais montré d'anomalies. Il n'y a en particulier pas de prolifération histiocytaire ou éosinophile.

- IX - REACTIONS CUTANEES TUBERCULINIQUES

La plupart des auteurs notent une négativité des test tuberculiniques dans une telle proportion (40 à 50 %) chez des adultes qu'une coïncidence peut être écartée, d'autant plus que plusieurs observations montrent une négativation des réponses à la tuberculine après découverte d'une histiocytose X.

L'histiocytose X semble donc avoir un pouvoir inhibiteur sur l'allergie tuberculinique et l'on a pu rapprocher le granulome histiocytaire d'autres granulomatoses telles la sarcoïdose ou la maladie de Hodgkin.

- X - EXAMEN RADIOGRAPHIQUE

La radiographie est un des principaux éléments positifs du diagnostic.

Les aspects que revêt l'histiocytose X sont divers :

Le plus souvent les images sont formées de 3 éléments associés à des degrés variables :

-Un aspect réticulé dû à l'accentuation de la trame pulmonaire.

-Des nodules opaques de taille variable allant de la dimension d'un grain de mil à celle d'une noisette.

-Des cavités claires, bien limitées, finement cerclées, de dimension variable, mais le plus souvent petites, vides de tout contenu, non injectées à la bronchographie.

On connaît ainsi trois formes fréquentes :

-Une première où les images purement réticulaires, sont soit localisées, soit diffuses et bilatérales et dans ce cas volontiers assymétriques.

-Une seconde où des images réticulo-nodulaires sont soit dispersées dans les deux champs, ou parfois localisées dans la région sous-claviculaire ou dans la région moyenne, très rarement aux bases.

-Une troisième enfin, associant sur un fond réticulo-nodulaire des hyperclartés bulleuses d'aspect micro-kystique, qui réalisent le classique et très évocateur poumon en rayon de miel (le Honey-Comb lung Des auteurs Anglo-Saxon).

Beaucoup plus rarement, on a pu voir :

-Un aspect d'infiltrat inhomogène mal délimité, sous claviculaire, pouvant égarer le diagnostic vers une lésion d'origine tuberculeuse.

-Des infiltrats bilatéraux localisés aux sommets ou au contraire dans les lobes inférieurs.

-Dans une observation (Nadeau et Coll (25), Pernod) :

-Les images faites de macronodules dispersés en lâcher de ballon auraient pu faire évoquer le diagnostic de métastases cancéreuses.

-Une image unique ronde d'aspect tumoral a même été décrite (Brocard et Gallouedec (26).

-Des adénopathies médiastinales ont été décrites (Pernod) (27) :
Les clichés standard seront dans tous les cas complétés par une étude tomographique pulmonaire et suivis par un bilan radiographique complet de tout le squelette.
La bronchographie lipiodolée ne montre pas d'images anormales.

Les formations kystiques en particulier ne sont pas injectées par le produit de contraste.

Les images radiographiques ne sont pas fixes et leur évolution varie selon les cas. On peut assister à un nettoyage complet d'une image réticulaire ou réticulo-nodulaire, ou au contraire à l'apparition de microkystes disséminés.
R. Amsler (28) rapporte ainsi deux observations très dissemblables :

-Dans la première, étalée sur 7 ans, on assiste à l'apparition d'un infiltrat micronodulaire sous claviculaire bilatéral puis à son

extension aux 2/3 supérieurs des deux champs et enfin à la rétrocession des images, progressive qui aboutit à la 7è année à un nettoyage quasi complet.

-Dans la seconde on assiste en moins d'un an à l'évolution inverse ; le début se fait par un pneumothorax spontané. Les premières radiographies montrent une infiltration réticulo-nodulaire diffuse qui évolue rapidement vers l'aspect en rayon de miel du poumon microkystique. L'évolution émaillée de pneumothorax récidivants est rapidement fatale et le malade meurt dans un tableau de grande insuffisance respiratoire.

Il n'existe pas d'observations relatant la rétrocession d'images micro-kystiques ; seules des stabilisations ont été notées.
Le stade du poumon en rayon de miel semble donc irréversible et de pronostic défavorable.

- XI - EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE

Depuis ces dernières années, l'exploration fonctionnelle respiratoire a vu son rôle grandir, à la fois dans l'établissement du diagnostic, dans la surveillance et le pronostic de l'affection.

C'est ainsi que les résultats partiels des anciennes observations ont fait place à des études approfondies.

En spirographie :

-La capacité vitale :

Normale dans la moitié des cas, elle est diminuée dans l'autre, le plus souvent de façon modérée. Elle n'est inférieure à 70 % que dans deux cas de la série de Turiaf.

Elle est parfois beaucoup plus réduite : 44 % dans notre observation.

-Le volume résiduel :

Nettement augmenté dans 40 % des cas soit en valeur absolue, soit en valeur relative, en raison de la diminution de la capacité vitale, avec augmentation du rapport $\frac{VR}{CT}$ selon la loi des syndromes restrictifs hétérogènes comme l'ont fait remarquer Basset, Micky, Hoffman.

Les débits ventilatoires :

-Les débits sont notablement diminués dans une importante proportion des cas. 7 malades sur 12 dans la série présentée par Turiaf.

Toutefois, le rapport $\frac{VEMS}{CV}$ est rarement inférieur à 50 %.

Il était de 56 % pour notre malade chez lequel un signe du trapping faisait suspecter une sténose bronchique.

Un tel syndrome obstructif n'est pas fréquent relevé dans la littérature (Hoffman, Nadeau).

Par contre, il est observé chez 7 des 12 malades de Turiaf.

Ce trouble fonctionnel peut être dû, soit à une atteinte des grosses bronches, soit à une lésion bronchiolaire.

On a pu dans certains cas (Hoffman et Gaensler) (33) vérifier cette dernière hypothèse par l'examen des biopsies pulmonaires.

L'étude des échanges gazeux :

-La ventilation alvéolaire rapportée au débit ventilatoire montre une augmentation de l'espace mort.

L'épreuve de Single-Breath d'Argon montre des troubles de la distribution de l'air dans 7 cas sur 12 pour Turiaf et Basset ; Hoffman, et Goensler l'observent dans 5 cas sur 5.

-La diffusion alvéolocapillaire étudiée par la mesure de la capacité de transfert du CO est diminuée dans la plupart des cas ce qui traduit une atteinte de la membranne avec diminution de la surface d'échange associée ou non à une diminution du volume capillaire.

-Le rapport Résistance membrannaire sur Résistance Capillaire -permettrait, selon G. Basset (34), de suspecter l'apparition d'une fibrose pulmonaire interstitielle. Dans ce cas, le rapport $\frac{RM}{RC}$ diminue par augmentation du RC dûe à la diminution du volume capillaire. Ceci fut vérifié dans 4 cas où la biopsie pulmonaire montra une sclérose importante.

L'étude de la mécanique respiratoire :

-Elle est encore peu répandue dans les observations publiées. La compliance pulmonaire a été mesurée chez 12 malades de la Série Turiaf.

-6 avaient des anomalies de la compliance rapportée à la taille.

-3 des anomalies de la compliance rapportée à la capacité totale.

Ces anomalies sont observées aussi bien dans les processus purement granulomateux que dans les fibroses majeures.

Les données de l'exploration fonctionnelle respiratoire ont donc une grande valeur non pas tellement dans le diagnostic, car les perturbations sont complexes et non superposables d'un cas à l'autre, que dans la surveillance de l'évolution et dans l'établissement d'un pronostic lié à l'apparition de la fibrose.

Un seul bilan est insuffisant et seules des explorations répétées chez des malades suivis suffisamment longtemps permettront d'en utiliser pleinement les résultats.

- XII - EVOLUTION

Guérison, stabilisation ou aggravation, telles sont les trois possibilités évolutives d'une histiocytose X pulmonaire à un stade de début.

Cette évolution est capricieuse et imprévisible.

La guérison par disparition des lésions :

-Toutes les statistiques font état d'un pourcentage variant de 15 à 45 % de guérisons progressives mais complètes.

-Les images radiologiques pathologiques disparaissent tandis que les fonctions respiratoires perturbées se résorbent.

-Il n'existe toutefois pas dans la littérature de régression d'image micro-kystiques.

La stabilisation :

-Les cas sont ici les plus nombreux, l'évolution de la maladie s'arrête à un certain stade, d'ailleurs imprévisible au début.

-On range dans cette rubrique des faits très différents :

a) Soit que les images radiologiques et les perturbations fonctionnelles ne se modifient plus lors d'examens répétés.

b) Soit que ces données se modifient de façon discordante, associant un nettoyage radiologique à une persistance des modifications respiratoires, ou au contraire une normalisation de l'exploration fonctionnelle avec images radiologiques inchangées.

-Ces malades ne sont pas à proprement parler guéris, mais semblent stabilisés définitivement sous réserve d'observations suffisamment prolongées dans le temps.

L'aggravation :

Dans environ 15 % des cas, la maladie évolue progressivement pour aboutir en quelques années, voire quelques mois à une insuffisance respiratoire chronique irréductible.

Ces malades dyspnéïques, cyanosés, meurent dans un tableau de coeur pulmonaire chronique ou à l'occasion d'une décompensation aigue provoquée par une affection intercurrente ou un pneumothorax spontané.

Les images radiologiques sont dans ces cas complexes, associant réticulation, nodules et microkystes intéressant les deux champs pulmonaires.

Max Neil (29) a noté dans une observation de maladie de Hand Schuller Christian, l'apparition de zones de lyse parenchymateuse s'ajoutant à l'aspect habituel.

De telles images ont été aussi rapportées par Paley (30 et par Turiaf (31).

Si rien au départ ne permet de prévoir une telle évolution, ni l'âge du malade, ni le caractère isolé ou au contraire multiple de l'atteinte granulomateuse, le sexe contrairement à ce qui était admis semble jouer un rôle. Le pronostic serait beaucoup plus fâcheux chez la femme que chez l'homme. Parmi les 15 malades de la série de Monsieur Turiaf, 4 malades se sont aggravés dont 3 femmes et un homme. Les 3

femmes sont décédées tandis que l'homme, bien qu'handicapé, survit.

Les 3 malades entièrement guéris sont 3 hommes, tandis que sur 8 malades stabilisés on ne trouve que 1 femme.

- XIII - COMPLICATIONS

Nous ne traiterons ici que les complications pulmonaires, pensant que les localisations extrapulmonaires doivent être considérées comme des formes cliniques ; l'unicité de l'histiocytose X est en effet suffisamment démontrée.

Pneumothorax spontané :

Le pneumothorax spontané est une complication fréquente (25 à 35 %) selon les statistiques.

Il peut être révélateur de l'affection ou survenir en cours de l'évolution.

Le pneumothorax spontané est le plus souvent total, parfois même bilatéral volontiers récidivant. 13 récidives chez une même malade (Turiaf) touchant les deux plèvres, l'une après l'autre. C'est en règle un pneumothorax de la grande cavité. Le pneumothorax médiastinal est exceptionnel (Choffel) (32).

Le tableau clinique est souvent dramatique car les lésions pulmonaires sous jacentes viennent l'aggraver.

Il réclame un traitement d'extrême urgence, parfois même une intervention chirurgicale.

Il n'a pas été noté d'épanchement réactionnel ce qui explique l'aspect quasi normal de la plèvre lors de la thoracotomie pour biopsie.

Surinfections broncho-pulmonaires :

Elles ne sont pas rares et dans les formes avec insuffisance respiratoire chronique, peuvent provoquer la mort au cours d'un accès aigu de décompensation.

La Tuberculose :

L'association histiocytose X et tuberculose n'est pas exceptionnelle.

Dans certains cas le granulome a été découvert chez un tuberculeux connu, dans d'autres cas la tuberculose est apparue alors que l'histiocytose était déjà diagnostiquée et traitée.

A ce propos il est permis de s'interroger sur le rôle qu'aurait pu jouer la corticothérapie instituée.

Hémoptysies :

L'histiocytose X se complique exceptionnellement d'hémoptysies.

Turiaf signale un cas où celles-ci furent assez abondantes pour menacer le pronostic vital chez un malade porteur de lésions emphysémateuses.

Aspergillose :

Un cas est signalé dans la littérature (Pernod).

- XIV - FORMES CLINIQUES

L'histiocytose X pulmonaire peut être isolée ou associée à d'autres localisations.

Certaines formes ne semblent bien exister que chez l'enfant.

A- Histiocytose X pulmonaire isolée :

C'est une forme de diagnostic difficile que l'on s'accordait jusque là à n'affirmer qu'après une biopsie pulmonaire.

Pour certains l'amélioration des connaissances cliniques ainsi que l'approfondissement des explorations fonctionnelles permettent d'éviter ce geste.

Ainsi R. Amsler rapporte deux cas dont l'un montre dit-il que "les seules investigations cliniques et radiologiques peuvent permettre de suspecter puis de poser un diagnostic sans recourir à des biopsies pulmonaires, lesquelles eussent été bien vraisemblablement suivies de quelques mécomptes et bien certainement accusées d'avoir provoqué ou facilité l'issue facheuse du second cas" (35).

Cette forme isolée se rencontre 5 fois sur 15 chez Turiaf;4 fois sur 7 chez Pernod, 7 fois sur 19 observations variées de la littérature Française (36). La première observation fut rapportée en 1951 par Farinacci.

Brocard et Gallouedec publient le premier cas en France en 1961.

En fait, d'autres localisations peuvent apparaître soit en cours d'évolution soit après guérison du processus pulmonaire et sous

réserve d'observations suffisamment étalées dans le temps.

La forme pulmonaire isolée ne serait qu'un épisode de l'histiocytose X.

B- Formes à localisations multiples :

Les tableaux cliniques sont très variés en raison du nombre d'organes qui peuvent être atteints. Les plus caractéristiques sont :
1) Forme pulmonaire et osseuse :

C'est de loin la plus fréquente : Turiaf la rencontre 6 fois sur 15, Pernod 2 fois sur 7 dans une série et IO fois sur 19 dans la seconde.

D'ailleurs, il semble bien que les formes osseuses isolées soient les plus fréquentes et qu'elles puissent rester isolées.

Le diagnostic de l'histiocytose pulmonaire est alors grandement facilité par la découverte sur les radiographies de lacunes osseuses, arrondies, à bords nets, parfois même à l'occasion de fractures pathologiques.

Contrairement à ce que l'on croyait il y a quelques années, l'atteinte osseuse peut non seulement précéder l'atteinte pulmonaire mais l'accompagner ou lui succéder. Turiaf (37) rapporte ainsi une observation étalée sur IO ans où les localisations osseuses ont suivi une réticulation pulmonaire.

L'atteinte osseuse peut être unique ou multiple ; elle est le siège par ordre décroissant de fréquence sur : crâne, maxillaire inférieur, côtes, bassin, omoplates, clavicule, os long proximaux, vertèbres (observation de Choffel).

Une atteinte mastoïdienne n'est pas rare provoquant une otite chronique que l'on s'attachera à découvrir dans les antécédents d'un malade porteur d'une image pulmonaire suspecte. C'est ainsi que 4 des 15 malades de la série de Turiaf présentent cette affection.b

Les lésions osseuses paraissent avoir une évolution favorable plus fréquente et plus rapide que les lésions pulmonaires.

Les cas de guérison semblent assez fréquents, c'est-à-dire l'importance devant une pneumopathie bulleuse d'un examen complet du squelette en radiographie.

2) Forme pulmonaire et hypothalamo-hypophysaire :

Associant aux lésions pulmonaires un diabète insipide. Quoique moins fréquente cette éventualité n'est pas exceptionnelle.

Elle représente IO à 15 % des cas de la littérature concernant des adultes.

Le diabète insipide est d'intensité variable et réagit bien à la prise de post-hypophyse.

Chez l'adulte il régresse souvent spontanément et définitivement, faisant volontiers porter le diagnostic de potomanie.

La date de survenue du diabète insipide est variable. Chez notre malade il précède de quelques mois seulement la survenue du pneumothorax.

Dans d'autres observations il peut précéder les atteintes pulmonaires de 1 à IO ans.

Une observation de Turiaf montre un diabète insipide transitoire apparaissant 2 ans après la découverte des manifestations pulmonaires.

Chez l'adulte le diabète insipide n'est accompagné ni d'exophtalmie ni obligatoirement de lésions osseuses.

Turiaf rapporte une observation où le diabète insipide était accompagné d'un déficit anté-hypophysaire marqué.

Il n'y a enfin dans la littérature aucun cas où une lésion de la selle turcique ait été décelée.

Ces formes associant des lésions osseuses, pulmonaires et hypophysaires bien que les plus fréquentes ne résument pas la totalité des localisations, de l'histiocytose X.

3) Une association cutanéo-muqueuse et pulmonaire n'est pas exceptionnelle accompagnant ou non des granulomes osseux.

C'est ainsi que Fréour en 1963 rapporte une observation où un granulome péri-anal permit de découvrir une nodulation pulmonaire, Turiaf décèle chez une malade des lésions gingivales, un granulome du maxillaire inférieur et un granulome pulmonaire.

4) Plus rarement ont été décrites des atteintes du tissu hémato-poïétique : anémie aigue thrombocytopémie, splénomégalie et adénopathies coexistaient avec une pneumopathie histiocytaire chez un malade d'Enriquez.

Il est possible que d'autres formes soient décrites à mesure que la maladie sera mieux connue.

C- Histiocytose X aigue de l'adulte :

Cette forme exceptionnelle associe des localisations viscérales multiples et un potentiel évolutif élevé.

Deux cas ont été décrits par Taylor (38). L'affection ressemblait à une maladie de Letterer-Siwe de l'enfant et l'évolution fut fatale.

Goldner et Volk (39) décrivent cette même forme frappant une femme âgée.

D- Les formes pulmonaires de l'histiocytose X chez l'enfant :

Au contraire de l'adulte, l'enfant ne présente qu'exceptionnellement des formes chroniques et l'évolution est beaucoup plus sévère que chez l'adulte.

Dans la grande majorité des cas les lésions pulmonaires sont associées à des localisations multiples. L'atteinte pulmonaire se rencontre 12 fois sur 81 (Enriquez) IO fois sur 49 (Nezelof) (40) 4 fois sur 8 (Mallet) (41).

-1) Chez le nourrisson et le petit enfant, la maladie de Letterer-Siwe est certainement la plus fréquente avant 18 mois.

Nous rappellerons brièvement ses caractéristiques faites de l'association :

-D'une atteinte sévère de l'état général.

-De lésions cutanées dermo-épidermiques, papulo-érosives et crouteuses siégeant à la face, le cou, et le tronc.

-D'une anémie.

-De lacunes osseuses inconstantes avec fréquente localisation mastoïdienne.

-De lésions polyviscérales ; ganglionnaires, spléniques, hépatiques et rénales.

-Et d'une atteinte pulmonaire diffuse, d'expression clinique plus ou moins bruyante donnant à la radio des images réticulo-nodulaires ou microkystiques.

Cette pneumopathie peut être responsable de l'issue fatale, seule ou associée aux autres désordres. Les pneumothorax spontanés ne sont pas rares, toujours gravissimes car bien volontiers bilatéraux, soit d'emblée soit après court temps de latence.

L'évolution est généralement mortelle bien que certaines observations fassent état de survies de 6 ans (Mallet, Labrune, Ribierre).

On admet communément que l'âge est un élément important du pronostic sans toutefois lui donner un caractère absolu.

-2) Julien-Marie a isolé une forme un peu particulière appelée pneumo-réticulose bulleuse du nourrisson.

Les signes pulmonaires sont au premier plan avec une dyspnée majeure et cyanose chez un nourrisson apyrétique qui présente par ailleurs une éruption papuleuse purpurique et crouteuse.

Les radiographies pulmonaires montrent une fine granulation étendue aux deux champs en totalité.

L'évolution est généralement fatale après plusieurs fausses rémissions.

-3) Chez l'enfant et la jeune adolescente, la maladie de Hand-Schuller-Christian, caractérisée par :

-Exophtalmie.

-Diabète insipide.

-Lacunes osseuses.

se complique parfois de lésions pulmonaires qui ont les mêmes caractères anatomiques radiologiques et évolutifs que ceux de toute histiocytose X pulmonaire. Paley et Eveillard (42) rapportent une observation groupant diabète insipide, lacunes osseuses, granulomes cutanéo-muqueux, et images pulmonaires microkystiques, auxquelles viendra se surajouter un pneumothorax.

Cette observation n'est pas isolée et une association semblable avait été signalée dès 1948 par Debré et Vildé (43).

- XV - DIAGNOSTIC DE L'HISTIOCYTOSE X PULMONAIRE

I°) Le diagnostic est habituellement facile dans les formes aigues de l'enfant. L'atteinte pulmonaire bruyante ou discrète est facilement rattachée aux autres lésions d'une maladie de Letterer-Siwe.

II°) Le diagnostic de l'atteinte pulmonaire dans une forme chronique multiviscérale est lui aussi facile, soit en association avec la classique mais rare maladie de Hand-Schuller-Christian, soit en association avec des lacunes osseuses, à plus forte raison si une biopsie osseuse a été pratiquée.

III°) L'association d'une image réticulo-nodulaire et d'un diabète insipide pose des problèmes plus délicats. Une telle forme peut en effet être réalisée par une sarcoïdose de Besnier-Boeck-Schauman.

Des images pulmonaires très voisines du poumon en rayon de miel ont mêmes été décrites, formées par des microkystes disséminés dans le parenchyme.

L'apparition de pneumothorax spontanés ne peut non plus être considérée comme significative d'une histiocytose X. Cette éventualité a été notée dans plusieurs cas de sarcoïdose.

Enfin, des adénopathies médiastinales habituellement rencontrées dans la maladie de BBS, ont été décrites par Pernod (44) dans une observation d'histiocytose X vérifiée par biopsie pulmonaire.

Dans certains cas, le diagnostic de sarcoïdose ne sera écarté qu'après une biopsie de l'éperon bronchique, un test de Kweim et au besoin une biopsie préscalénique de Daniel.

C'est souligner encore une fois l'intérêt de la recherche systématique de lacunes osseuses ou de leurs séquelles. D'autre part, un granulome de l'os sera plus aisément accessible à la biopsie que le parenchyme pulmonaire.

IV°) L'histiocytose X pulmonaire isolée est beaucoup plus délicate à identifier. C'est en fait le diagnostic d'une image pulmonaire anormale isolée, sans signes cliniques ou biologiques.

C'est alors que prennent toute leur valeur des confrontations répétées d'examens cliniques biologiques, radiologiques, bronchoscopiques et anatomo-pathologiques.

Il sera possible au terme d'une enquête serrée d'éliminer :

-Une tuberculose pulmonaire, en sachant la possibilité d'une association (Warembourg (45) Crinquette et Coll (46).

Dans plusieurs cas le diagnostic n'a pu être redressé qu'après évolution sans amélioration sous traitement antituberculeux bien conduit (Pernod).

-Une lymphangite carcinomateuse, lorsqu'un foyer initial n'aura pu être découvert en connaissant les échecs de telles recherches.

L'état général toutefois y est notablement plus altéré, refleté par une sédimentation souvent verticale.

-Une sarcoïdose endothoracique isolée en s'aidant de la bronchoscopie avec biopsie de l'éperon trachéal, de test de Kweim.

Les tests tuberculiniques n'ont qu'une valeur relative, nous avons vu en effet qu'une forte proportion d'histiocytose X ont des cutis négatives.

-Une pneumoconiose, en l'absence d'exposition au risque, même ancienne.

Des images assez superposables à celles que donne l'histiocytose X ont été observées au cours de beryllioses ou d'asbestoses.

-Une maladie du collagène, essentiellement une sclérodermie où un examen attentif des téguments, des test biologiques répétés, la recherche des calcifications pulmonaires surchargeant une image réticulo-nodulaire, apporteront de précieux renseignements, car l'atteinte pulmonaire y est présente dans 90 % des cas (Y.Benard) (47).

-Les autres collagénoses n'offrent que très exceptionnellement des similitudes avec l'histiocytose X pulmonaire isolée, que ce soit le Lupus érythémateux disséminé, la périartérite noueuse, la granulomatose de Wegener ou la dermatomyosite.

Le diagnostic différentiel est beaucoup plus malaisé avec les fibroses pulmonaires diffuses primitives où des images réticulo-nodulaires et des images de poumon en rayon de miel ont été décrites que ce soit :

-La maladie d'Hamman-Rich dans laquelle un hippocratisme digital est noté dans la moitié des cas.

-La pneumonie desquamative interstitielle qui débute généralement plus tardivement.

Des opacités réticulo-nodulaires y ont été décrites bien que les images les plus classiques soient bien différentes.

-La cirrhose kystique et musculaire du poumon bien décrite par Delarne et Coll, d'aspect radiologique très voisin du poumon en rayon de miel.

-La maladie de Wilson et Mikity des prématurés qui semblerait dûe à un état immature du tissu pulmonaire lors de la naissance.

Pour ces dernières affections, en dehors de leur rareté, le diagnostic ne pourra être porté en dernier ressort que par la biopsie pulmonaire à moins que n'apparaisse au cours de l'évolution une autre localisation de l'histiocytose X, osseuse en particulier.

- XVI - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La connaissance anatomo-pathologique de l'histiocytose X a progressé en plusieurs étapes.

La présence d'éosinophiles fut longtemps tenue pour caractéristique de l'affection jusqu'à Wallgren et surtout Lichtenstein, en proposant la théorie uniciste de l'histiocytose X démontrent que la cellule pathologique était une cellule histiocytaire.

L'étape suivante fut celle de la microscopie électronique qui ouvrit avec les très importantes découvertes de F. Basset et J. TURIAF (49) des perspectives nouvelles et marqua une nouvelle fois la place de premier plan qu'occupe l'anatomie pathologique de l'histiocytose X.

Les études autopsiques sont peu nombreuses dans la littérature et les renseignements proviennent surtout de biopsies pulmonaires par thoracotomie.

Les stades initiaux sont rarement connus car les biopsies ne sont le plus souvent pratiquées qu'après plusieurs mois ou années d'évolution et ne représentent pas un geste bénin facilement accepté par le patient.

Aspect macroscopique :

La plèvre est habituellement saine et libre d'adhérences.

La surface du poumon est bosselée irrégulièrement par la présence de nodules et de formations bulleuses sous corticaux.

A la coupe les nodules fermes, grisatres de taille variable (2 mm à 2 cm de ∅) sont mal limités.

Les bulles sont lisses parfois très volumineuses, le plus souvent de petite taille.

Au microscope optique :

La lésion typique est un granulome interstitiel associant plusieurs types de cellules : histiocytes, éosinophiles, lymphocytes et plasmocytes.

Topographie :

Les nodules sont formés de vastes plages de prolifération cellulaire, mal limitées, irradiant dans les cloisons inter-alvéolaires, atteignant les artérioles qui présentent des lésions d'artériolite oblitérante (Auld) (50).

L'atteinte bronchiolaire est discutée.

L'origine des formations bulleuses est controversée pour certains il s'agirait de nodules excavés par nécrose, pour d'autres, les micro-kystes résulteraient de troubles circulatoires, d'autres enfin incriminent des lésions bronchiolaires.

Histologie :

Les nodules sont peuplés avant tout par des histiocytes de grande taille avec un cytoplasme abondant finement granulé, faiblement acidophile.

Le noyau très irrégulier, de forme tourmentée renferme un fin réseau chromatinien et un seul nucléole.

Les éosinophiles sont petits fréquemment binucléés en nombre variable.

Les autres cellules rencontrées lymphocytes et plasmocytes sont d'aspect banal.

Au microscope électronique :

L'analyse ultrastructurale apporte des renseignements d'un considérable intérêt.

Le cytoplasme contient des inclusions filamenteuses allongées, d'épaisseur constantes (420 Å).

Ces inclusions sont formées d'un axe central strié transversalement séparé par un espace clair de 2 parois externes à 2 feuillets.

Elles contractent des rapports étroits avec la membranne cellulaire et semblent en continuité avec le réticulum endoplasmique.

Leur nature chimique est imparfaitement connue. Les parois semblent être constituées de glucoprotéïnes pour le feuillet interne, de lipides pour le feuillet externe. L'axe central pourraît contenir des nucléoprotéïnes.

Ces inclusions seraient rubannées. On en a proposé une représentation spatiale (Tusques. Pradal) (51).

Ces structures ont des caractères d'un intérêt capital :

1) Elles sont retrouvées dans toutes les formes de l'histiocytose X que ce soit la maladie de Letterer-Siwe, la maladie de Hand-Schuller-Christian, le granulome osseux, l'histiocytose pulmonaire, cutanée etc...

2) Elles persistent même dans les granulomes évolués ayant perdu leurs caractères particuliers.

3) Elles sont identiques aux structures présentes dans les cellules de Langerhans normales de la peau.

Aspects évolutifs en anatomie pathologique :

Les lésions granulomateuses semblent évoluer vers une sclérose cicatricielle. Il est fréquent d'observer sur un même prélèvement des stades évolutifs différents.

Bien que les documents soient très peu nombreux on pense actuellement que différents modes évolutifs se rencontrent :

-Disparition complète des lésions granulomateuses.

-Evolution vers une fibrose interstitielle irréversible.

-Extension des lésions avec remaniements provoqués par les accidents évolutifs (pneumothorax spontanés, surinfection) et apparition de micro-kystes voire de larges plages emphysémateuses.

- XVII - PRONOSTIC

-Tous les auteurs s'accordent pour souligner la relative bénignité de l'histiocytose X pulmonaire, mais le mode évolutif est difficilement prévisible au début de la maladie.

-Une importante proportion des cas connus fait état de guérison ou tout au moins de stabilisation non invalidante. Ce pourcentage est supérieur à celui des décès.

-L'association à d'autres localisations ne semble pas avoir de caractère péjoratif tout au moins dans la forme chronique.

-Le rôle tenu par le sexe, jusque là considéré comme négligeable par de nombreux auteurs apparaît important dans les dernières séries publiées (Turiaf) (48). Les hommes, sont plus souvent atteints que les femmes et le sont moins sévèrement que celles-ci.

-A un stade plus avancé de la malacie le pronostic est réglé par l'apparition ou non de fibrose interstitielle. Cette éventualité, suspectée sur les données radiologiques et fonctionnelles, affirmée par la biopsie pulmonaire, reste redoutable, aucune thérapeutique efficace n'étant connue actuellement tandis que des complications graves, cardiaques ou locales (pneumothorax) viennent encore assombrir le tableau.

- XVIII - TRAITEMENT

La thérapeutique est loin d'être codifiée.

Jusqu'à maintenant les différents essais thérapeutiques ne semblent pas avoir modifié l'évolution de façon constante. Il est bien vrai que l'étude statistique est malaisée en raison du génie évolutif imprévisible de l'histiocytose X où des guérisons spontanées, en l'absence de toute thérapeutique, sont observées.

Plusieurs traitements ont été utilisés :

1- Les antibiotiques n'ont aucune action sauf bien entendu sur les complications infectieuses.

2- La radiothérapie est écartée par tous les auteurs qui s'accordent à souligner son rôle favorisant et aggravant de la sclérose pulmonaire.

3- La corticothérapie est encore controversée. Certains lui attribuent un effet favorable au stade granulomateux et lui attribuent une action préventive de la fibrose.

D'autres nient cette action ou même l'accusent d'aggraver l'évolution, sinon par action directe sur les lésions pulmonaires, du moins par ses effets secondaires et par les complications qu'elle peut induire.

Dans une série de 55 malades (Clerc) (52), 25 reçurent des corticoïdes tandis que 25 autres ne reçurent aucune thérapeutique.

On enregistre les résultats suivants :

a) Guérison ou amélioration sensible :

-Malades traités : 46,6 %.
-Malades non traités : 48 %.

b) Stabilisation :

-Malades traités : 26,6 %.
-Malades non traités : 30 %.

c) Aggravation :

-Malades traités : 16,6 %.
-Malades non traités : 12 %.

Sans vouloir faire d'interprétation abusive des statistiques, ces résultats donnent matière à réflexion.

4- La chimiothérapie et les antimétabolites semblent plus dangereux qu'efficaces.

Seule la vincaleucoblastine (Velbé) essayée avec plusieurs succès dans les formes aigues de l'enfant semble autoriser quelques espoirs dans les formes chroniques.

Elle est habituellement administrée à la dose de 0,2 à 0,5 mg par kg de poids corporal sous forme de perfusion intra-veineuse 1 par jour et un jour par semaine pendant plusieurs mois.

- XIX - CONCLUSIONS

L'atteinte pulmonaire représente donc un aspect important de l'histiocytose X.

Bien que mieux connue grâce aux remarquables travaux publiés ces dernières années, plusieurs lacunes persistent cependant : son étiologie en particulier reste obscure, l'affection semble toucher les hommes plus souvent mais moins gravement que les femmes.

De découverte parfois fortuite, elle se manifeste le plus souvent par des troubles fonctionnels banaux pour lesquelles les données biologiques ou cliniques n'ont qu'une valeur négative en dehors de la suppression de l'hypersensibilité retardée.

Les aspects radiologiques variables sont parfois évocateurs lorsqu'ils révèlent la forme dite du poumon en rayon de miel, mais peuvent aussi être très trompeurs tout au moins au début.

Les explorations fonctionnelles respiratoires sont très variablement perturbées suivant les cas, sans qu'il soit possible d'établir un parallélisme rigoureux avec les images radiologiques.

Les volumes sont généralement diminués avec augmentation du rapport de Tiffeneau et chute des débits. Des examens répétés peuvent montrer, soit une amélioration soit une aggravation suggérant le passage à la fibrose.

L'évolution en effet, est capricieuse, pouvant se faire soit vers la guérison soit vers la stabilisation à un stade donné, soit

enfin vers une aggravation mortelle à plus ou moins longue échéance, émaillée de complications dont la plus fréquente est le pneumothorax spontané.

L'histiocytose X revêt de nombreux aspects cliniques selon son isolement ou son association à d'autres localisations osseuses ou hypophysaires le plus souvent. Les formes pulmonaires graves sont rares chez l'adulte, tandis qu'elles sont beaucoup plus fréquentes dans la première enfance, associées à des atteintes cutanées et viscérales dans la maladie de Letterer-Siwe ou à des granulomes osseux et un diabète insipide dans une maladie de Hand-Schuller-Christian.

Le diagnostic facilité par la découverte d'associations multiples peut être très délicat dans la forme isolée et amène à passer en revue de nombreuses affections, ne pouvant souvent être affirmé que par la biopsie pulmonaire par thoracotomie.

Les renseignements fournis par l'anatomie pathologique sont en effet capitaux montrant un granulome formé essentiellement d'histiocytes dans le cytoplasme desquels on a pu découvrir en microscopie électronique des structures allongées, striées transversalement, présentes dans toutes les formes de l'affection et à tous ses stades, sur la signification desquelles ces avis diffèrent. La nature de ces structures sera probablement la clef de cette maladie et partant du traitement qui reste encore bien décevant malgré les espoirs fondés sur la vincaleucoblastine.

BIBLIOGRAPHIE

-Adsus (P) et Kraus (J.E). Eosinophilic granuloma : au Unusual Case with involvement of the skin, Lungs and Kidneys. Arch. Dermat. and Syph. 61, 957, 970, 1950.

-Acierno (L.J.). Eosinophilic granuloma of the Lung N.Y. St. J. Med. 59, 3093, 1959.

-Amsler (R) Deux cas d'histiocytose X à forme pulmonaire. GMF 77, 1481, 1970 (28).

-Arnett et Schulta. Primary pulmonary oésinophilic granuloma. Rad. 69, 224, 1957.

-Auld (D). Pathology of eosinophilic granuloma of the Lung A.M.A. Arch. Path. 63, 113, 1957 (50).

-Avery, Mac Affee et Guid. The course and Prognoris of réticulo-endothélioses A.J. of Med 22, 636, 652, 1957.

-Bariety, Choubrac, Paillas, Monodet Milochevitch. Reticulose pulmonaire isolée révélée par un pneumothorax. Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 77, 894; 1961.

-Bariety coury Paillas Monos Serfati Milochevitch et Cottin. Granulome éosinophile isolé des poumons avec pneumothorax spontané et insuffisance respiratoire mortelle. Bull. Soc. Med. Hop. Paris. 77, 899, 1961.

-Bariety Monod Coury Choubrac et Paillas. Les granulomes éosinophiles isolés des poumons. J.F. Med. Chir. Thor. 16,381,1962 (20).

-Basset (Mme F.) et Turiaf (J). Identification par la microscopie électronique de particules de nature probablement virale dans les lésions

granulomateuses d'une histiocytose X pulmonaire. C.R. Acad. Sc. Paris 261, 3701, I965.

-Basset (Mme F.) et Nezelof (Ch). Présence en microscopie électronique de structures filamenteuses originales dans les lésions pulmonaires et osseuses de l'histiocytose X. Etat actuel de la question Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 117, 413, I966 (8).

-Basset (Mme F.) et Nezelof (Ch). Anatomie Pathologique de l'histiocytose X. Ultrastructure et approche étiologique. Le poumon et le Coeur 25, 651, 669, I969.

-Bernard, Coignet, Mariani Pinsard et Olmer. Essais de traitement des manifestations osseused des Histiocytoses X par la 6 mercapto-purine Ped. (Lyon) 21, 355, I966.

-Benayer (P) Traitement des histiocytoses et des réticuloses malignes de l'enfant par la vincaleucoblastine. Thèse. Paris. I967.

-Beumer et Porton. Diffuse éosinophilic granuloma of the Lungs Acta. Tub. Sc. 46, 153, I965.

-Bickers, Buechner et Ekman. Pulmonary éosinophilic granuloma Am. Rev. Resp. Dis. 95, 211, I962.

-Bouissou, Dunoux, Fabre et Regnier. Etude ultrastructurale de l'histiocytose X (à propos de 3 cas). C.R. Acad. Sc. Paris, 265, 1266, I967 (9).

-Brocard et Gallouedec. Réticulose pulmonaire. Essai de traitement cortisonique J.F. Med. Chir. Thor. 17, 499, 1963.

-Brun. L'histiocytose X en quête d'une étiologie. L'a-t-elle trouvée en un virus ? Lyon Med. 217, 651, I967.

-Buytendijk et Maesen. Pneumothorax bilatéral récidivant dans un cas d'histiocytose X sans altérations osseuses. Presse. Med. 71, 1300, I963.

-Child et Kennedy. Reticuloendotheliosis of children. Treatment with roentgen rays. Rad. 57, 653, I951.

-Chretien, Roussel et Brouet. Reticulose pulmonaire de l'adulte avec présence de particules d'aspect viral dans les lésions. Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 117, 5, 401, I966.

-Clark, Histiocytose X : un cas mortel avec manifestations pulmonaires inhabituelles. Radiology, 95, 631, 2, I970.

-Clerc. Les formes pulmonaires isolées des réticuloses X (granulome éosinophile) Thèse Paris I963 (13) (52).

-Coury. Une forme de réticulose viacérale : le granulome éosinophile isolé des poumons. Med. Af. Noire, 2,51, I964.

-Coury. Modalités anatomo-cliniques et évolution d'une histiocytose X : le granulome éosinophile isolé des poumons. Poumon 22, 271, I966.

-Crinquette Giard Danes et Berger. Granulome éosinophile osseux et réticulose pulmonaire compliqués de coeur pulmonaire chronique et de tuberculose pulmonaire. Rev. Tub. 27, 551, I963 (46).

-Dargeon. Considérations in the treatment of reticuloendotheliosis Am. J. Roent. 95, 521, I965.

-Debré et Vildé. Maladie de Hand-Schuller-Christian et pneumothorax spontané et bilatéral. Arch. F. de Ped. 5.402, I948. (43).

-Dedieu. Les manifestations pulmonaires de la maladie de Hand-Schuller-Christian. Thèse. Toulouse I953.

-De Man. Rod. Like Tubular Structures in the cytoplasm of histiocytes in histiocytosis X. J.Path. Bact. 95, 123, I968 (11).

-Dunmore et Ayoubel-Koury. Eosinophilic granuloma of the lung : a report of three cases in Negro Patients. Am. Rev. Dis. 90, 789, 1964 (17).

-Dupenat. Action remarquable de la corticothérapie dans un cas gravissime de maladie de Letterer-Siwe. Bull. Soc. F; Derm. Syph. 72, 24, 1965.

-Engelbreth. Holm, Teilum, et Christiansen. Eosinophilic granuloma of Bone. Schuller-Christian 's Disease Act. Med. Scandin. 118, 292, 1944.

-Enriquez, Dahlin, Hayles et Henderson. Histiocytosis X : a clinical studey. Mayo Clinic. Proc. 42, 88, 1967 (21).

-Farber. The nature of solitary or eosinophilic granuloma of bone Amer J. Path. 17, 625, 1941 (2).

-Farinacci, Jeffrey et Lackey. Eosinophilic granuloma al lung. Report of two cases. US. Arm. Forces Med. J. 2, 1085, 1951 (5).

-Fevre. Les aspects radiologiques du granulome éosinophile des os et des lésions osseuses de l'histiocytose X. Arch. F. Ped. 21, 746, 1964.

-Flosi. Hormonal treatment of Hand-Schuller-Christian disease J. Clin. Endoc. Met. 19, 239, 1959.

-Frend-Treatment of reticuloendotheliosis of childhood J.A.M.A. 175, 82, 1961.

-Gadrat et Dedieu. Maladie de Hand-Schuller-Christian avec participation pulmonaire (aspect radiologique en rayon de miel). Sem. des H. de Paris 32, 3693, 1956.

-Genevrier, Bourgeois, Fredy et Waltzing. Réticulose X à localisations pulmonaires osseuses et hypophysaires. J.M. Med. Chir. Thor. 19, 521, 1965.

-Gernez-Rieux, Voisin, Gaudier et Macquet. Poumon en rayon de miel. Manifestation révélatrice d'une maladie de HSC. Valeur diagnostique de la biopsie pulmonaire chirurgicale. Lille, Med. 4, 8, 1959.

-Gillot et Coll. Des cas récents d'histiocytose X avec étude au microscope électronique. Arch. F. Ped. 25, 1073, 1968.

-Grant et Ginsbourg. Eosinophilic granuloma (doney cumb lung) with diabete insipidus. Lancat, 269, 529, 1955.

-Goldner et Volk. Fulminant normocholesteremic Xantnomatosis (histiocytosis X). Report of incidence in aged woman Arch. Int. Med. 95, 689, 1955 (39).

-Granelean, Nguyen Ngoc Huy, Tran Luy, Nguyen Thi-Long (Mme) et Mahoudeau. Les réticuloses X, à propos de 9 observations Sem. Hop. 36, 932, 1960.

-Guibert. Les éléments du pronostic de l'histiocytose X (maladie de Letterer-Siwe, de Hand-Schuller-Christian) granulome éosinophile des os) Etude fondée sur l'évolution contrôlée de 43 cas. Thèse Paris 1962.

-Hand-Polyuria and tuberculosis. Arch. Ped. 10, 673, 1893.

-Hand-Defects of membrannous bones. Exophtalmos and polyuria in childhood and dysprituitarism. Amer. J. Med. Sci. 162, 509, 1921.

-Heppleston. The pathology of honeycomb lung. Thor. 11, 77, 1956.

-Hopfner et coll. 3 cas de réticulose disséminée chez l'enfant. Anatomie pathologique des localisations pulmonaires. Arch. Anat. Path. Paris. 17, 91, 1969.

-Jaffé et Lichtenstein. Eosinophilie granuloma of bone. Arch. Path. 41, 76, 1944.

-Jaffé. Tumor and Tumorous conditions of the bones and joints. 1959.

- Jones et Coll. Histiocytosis X. J. Oral. Surg. 28, 461, 1970.

-Jorgsholm. Roentgentherapy in Hand-Schuller-Christian and related diseases. Acta. Rad. 50, 468, 1958.

-Konno et Coll. Eosinophilic granuloma occuring in the anterior chest wall and the lung histiocytosis X. Amer. Rev. Resp. Dis. 100, 391, 1969.

-Kuschar et coll. Disseminated eosinophilic granuloma in the lung. Orv. Hetil. 110, 2170, 1969.

-Lashey. Prognosis in reticuloendotheliosis in children. J. Ped, 60, 664, 1962.

-Letterer. Alenkiamische Retikulose (Ein Beitrag zu den proliferativen Erkraukungen des Retikuloendothelialapparatus) Frankfurt Z. Path. 30, 377, 1924.

-Lewis et Smart. Diabetes insipidus with honeycomb lungs : presumed normocholesteremic Xanthomatosis. Proc. Roy. Soc. Med. 44, 166, 1951. (23).

-Lichtenstein. Histiocytosis X. Integration of eosiniphilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Hnad Schuller-Christian disease as related manifestations of a single nosology entity. Arch. Path. 56, 84, 1953.

-Lichtenstein Histiocytosis (Eosinophilic granuloma of bone, Letterer Siwe disease, Schuller-Christian disease). Further observations of pathological and clinical importance. J. Bone JT. Surg. 41, 76, 1964. (6).

-Mac Neil et Mac Douald Cameron-Hand-Schuller-Christian disease. Report of a case with unusual lung changes Thor. 10, 314, 1955 (29).

-Mallet Bach, Sarrut et Dreseh. Une observation de maladie de Letterer-Siwe congenitale. Traitement par Prednisone. Surinfection terminale par pneumocystis Carinii. Sem. Hop. Paris 41, 2159, I965 (41).

-Marie, Normand, Mallet et Sallet. La réticulose cutanée, pulmonaire, apyrétique du nourrisson, variété clinique nouvelle de réticulo endothéliose. Pr. Med. 91, 1146, I941.

-Marie, Sallet, Hebert et Eliachar. La réticulose cutanée et pulmonaire du nourrisson (variété clinique de la maladie de Letterer-Siwe) Sem. Hop. Paris 28, 2800, I952.

-Meenan et Cahalane. Spontaneous resolution of histiocytosis X : report of a case. Arch. Derm. Chicago 96, 532, I967.

-Miguères, Durroux, Jover, Bouissou et Moreau. Organites cytoplasmiques histiocytaires et histiocytose X. A propos d'un cas de granulome pulmonaire unilatéral. Poumon, 25, 247, 1969 (12).

-Mozziconacci. Histiocytose X avec lésions oculaires. Etude anatomique. An. Ped. 442, 1316, I966.

-Nadeau, Ellis, Harrison, Fontana. Primarypulmonary histiocytosis X. Dis. Chest, 37, 325, I960 (25).

-Nash et Smolik. Diffuse pulmory infiltration accompanying éosinophilic granuloma. J. MIssouri M. A. 47, 414, I950.

-Nezelof et Guibert. L'histiocytose X. Nosologie et Pronostic. Etude fondée sur l'évolution contrôlée de 52 observations personnelles. Arch. Fr. Ped. 20, 1063, I963.

-Nezelof. L'histiocytose X. Revue française Et. Clin. Biol. 11, 22, 1966.

-Oelmitz. Maladie de Letter-Siwe à forme cutanéo-pulmonaire. Evolution favorable avec un recul de 3 ans 1/2. Ped. 20, 342, I965.

-Oswald et Parkinson. Honeycomb lungs. Quarter J. Med 18, 1, I949.

-Paley et Eveillard. Maladie de Hand-Schuller-Christian avec participation pulmonaire importante et pneumothorax spontané. J.M.F. Med. Chir. Thor. 14, 351, I960 (30).

-Parkinson. Eosinophilic xanthomatous granuloma with honzycomb lungs. Brit. M. J. 1, 1029, I949.

-Paulson, Shuster et Farber. Histiocytosis X. Post-Grad. Med. 33, 115, I963.

-Pernod, Kermarec, Chambatte, Monod, Pautin, Batime, Souquet et Roujean. Les histiocytoses X pulmonaires de l'adulte (granulome éosinophile du poumon) Rev. Tub et Pue 31, 591, I967 (14) (27).

-Renzetti, Eastman et Auchincloss. Histiocytose X disséminée caronique (maladie de Schuller-Christian) avec atteinte pulmonaire et altération de la diffusion alvéolo-capillaire. Amer. J. Med. 22, 834, I957.

-Ritter. Histiocytosis X. A case report with electron-microscopic observation. Caucer, 19, 1155, I966.

-Rossier, Calders, Le Tan-Vinh, Nezelof et Basset. Histiocytose néonatale à localisations multiples avec présence de filaments d'apparence virale dans les lésions cytologiques. Effets de la vincaleucoblastine. Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 117, 393, I966.

-Rossier. Essais thérapeutiques dans la réticulose X poumon. 25, 837, I969.

-Sacrez, Fruhling et Kurtzmann. Maladie de H.S.C. avec image granulique des poumons. Arch. Franc. Pediat. 6, 555, I949.

-Scherpereel et Coll. Une péricardite histiocytaire ? Un épanchement exceptionnellement abondant dans une péricardite chronique. Lille. Med. 15, 402, I970.

-Schuller. Veber eigenartige Schardeldelakte im Jugendatter. Fortschr. Röutg. 23, 12, I915.

-Schuller. Veber eine eigenartige Syndrom von Dyspituitarism Wen. Med. Wachr. 71, 510, 1921.

-Sharp. White et Krivit. Histiocytosis X treated with vinblastine sulfate. Chemoth. Rep. 30, 53, I964.

-Siegel et Coltman. Histiocytosis X. Response to vincalencoblastine sulfate. J.A.M.A. 197, 403, I966.

-Siwe. The reticuloendothelioses of children. Advances. Pediat. 4, 117, I949.

-Spillane. Four cases of diabetes insipidus and pulmonary disease. Thorax 7, 134, I952.

-Stopyrowa et Coll. Rémission d'une histiocytose X aigue avec localisation pulmonaire après traitement par vinblastine et prednisone. Pediat. Pol. 45, 343, I970.

-Takahashi, Martel et Oberman. The variable roentgengraphic appearance of idiopatnic

-Tarnowski et Hashimoto. Langerhans'cell granules in Histiocytosis X. The epidermal Langerhans' cell as a macrophage. Arch. Derm. (Chicago) 96, 29?, 1967 (IO).

-Taylor. Letterer-Siwe syndrome in adults. Report of two cases.

Brit. Med. J. 2, 6P, I956 (3P).

-Thibault. Les 3 âges de l'histiocytose X pulmonaire. Presse Med. 7P, 529, I970.

-Turiaf et Basset (Mme). Un cas d'histiocytose X pulmonaire avec présence de particules de nature probablement virale dans les lésions granulomateuses pulmonaires examinées au microscope électronique. Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 116, 1197, I965.

-Turiaf et Basset (Mme). Deux nouveaux cas d'histiocytose X à localisations pulmonaires et osseuses avec présence dans les lésions granulomateuses de particules tubulaires intracytoplasmiques suggérant une structure virale. Bull. Soc. Med. Hop. Paris. 117, 373, I966 (7).

-Turiaf et Basset (Mme). L'histiocytose pulmonaire. Nouvelles données étiologiques. Acquisitions médicales récentes. 241, 1966.

-Turiaf, Basset, Nezelof, Basset et Georges ; Histiocytose X pulmonaire. Données de l'exploration fonctionnelle pulmonaire, de l'analyse histopathologique et ultrastructurale des lésions. Gazz. San. Milan 1, I969 (34).

-Turiaf et Coll. L'histiocytose. Poumon, 25, 647, I969. (15) (31).

-Tusques et Pradal. Analyse tridimensionnelle des inclusions rencontrées dans les histiocytes de l'histiocytose X en microscopie électronique. Comparaison avec les inclusions des cellules de Langerhans. J. Micr. P, 113, I969 (51).

-Uzzan, Collet, Normand, Desbordes et Leblanc. Etude clinique et par microscopie électronique de 2 observations de poumon en rayon de miel. J. Franc. Med. Ch. Thor. 21, 609, I967.

-Wallgren. Systemic reticulo endothélial granuloma : non lipoïd reticulo endotheliosis and Schuller-Christian disease Am. J. Dis. Child. 60, 471, I940 (1).

-Warembourg, Jaillard, Delomez et Adenis. Localisations pulmonaires du granulome éosinophile. A propos d'un cas. Lille. Med. 9, 49, I964 (45).

-Winkelman et Coll. Therapy of histiocytosis X. Brit. J. Derm. 82, I69, I970.

VU, le Président de Thèse :

VU, et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté Mixte,

de Médecine & de Pharmacie

de CAEN